

Aus dem Pathologischen Institut der Kliniken
der Landeshauptstadt Wiesbaden
(Direktor: Prof. Dr. W. Remmele)

Beitrag zur Kenntnis siderophiler Nierentumoren

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität
zu Mainz

vorgelegt von
Hossein Abtahi
aus Teheran

Mainz 1972

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Pathologischen Institut der Kliniken
der Landeshauptstadt Wiesbaden
(Direktor: Prof. Dr. W. Remmele)

Beitrag zur Kenntnis siderophiler Nierentumoren

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität
zu Mainz

vorgelegt von
Hossein Abtahi
aus Teheran

Mainz 1972



Dekan: Professor Dr. A. Mayet

Referent: Professor Dr. W. Remmele

Korreferent: Professor Dr. H. Bredt

A. Einleitung und Fragestellung	3
---------------------------------	---

B. Untersuchungsgut und Methodik

I. Untersuchungsgut

a. Siderophiles papilläres Nierenadenom	4
--	---

b. Hypernephroide Nierenkarzinome

c. Nebennierenrindenadenome	5
-----------------------------	---

II. Methodik

C. Ergebnisse

a. Siderophiles papilläres Nierenadenom	5
--	---

b. Hypernephroide Nierenkarzinome	7
-----------------------------------	---

c. Nebennierenrindenadenome	8
-----------------------------	---

D. Besprechung der Ergebnisse	9
-------------------------------	---

E. Abbildungen	12
----------------	----

F. Zusammenfassung	16
--------------------	----

Literatur	17
-----------	----

Lebenslauf

A. Einleitung und Fragestellung

Eine Speicherung von Hämosiderin in der Niere findet sich bei verschiedenen krankhaften Zuständen. Sie tritt als banaler Befund in den Makrophagen des Interstitiums auf, wenn interstitielle Blutungen abgeräumt werden. Eine Siderose der Tubulusepithelien wird bei Erkrankungen beobachtet, die mit einem gesteigerten Blutzerfall einhergehen, so bei der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie und bei traumatischen hämolytischen Anämien verschiedener Ätiologie (Remmele und Hinrichs 1970). Besonders eindrucksvoll ist die Siderose der Epithelien bei der traumatischen hämolytischen Anämie nach Implantation von Herzklappenprothesen. Bei Berliner Blaufärbung kann die Niere schon makroskopisch eine intensive Blaufärbung annehmen, die auch mikroskopisch eklatant hervortritt und der Veränderung die Bezeichnung "blaue Niere" eingetragen hat (Roberts 1966). Darüber hinaus findet sich die Siderose der Nieren bei primärer Hämochromatose und sideroachrestischer Anämie mit sekundärer Hämochromatose (Remmele und Hinrichs 1970).

Auch die Zellen epithelialer Nierentumoren besitzen die Fähigkeit zur Eisenspeicherung. Dies gilt sowohl für gutartige Adenome als auch für hypernephroide Karzinome (Largiadèr 1958).

Ein kürzlich von uns beobachtetes papilläres Adenom zeigte eine so exzessive Hämosiderose, daß seine Publikation schon aus diesem Grunde gerechtfertigt erscheint. Die Beobachtung dieses Tumors gab gleichzeitig den Anlaß zur systematischen Untersuchung einer größeren Zahl hypernephroider Karzinome auf ihren Hämosideringehalt. Zusätzlich wurde eine Anzahl von Nebennierenrindenadenomen untersucht, um abzuklären, ob hinsichtlich der Fähigkeit

zur Hämosiderinspeicherung Ähnlichkeiten oder Unterschiede gegenüber den Zellen der Nierentumoren bestünden.

B. Untersuchungsgut und Methodik

I. Untersuchungsgut

a. Siderophiles papilläres Nierenadenom

Nierentumor einer 69jährigen Frau (Aufnahme-Nr. 8927/71, Urologische Klinik der Städt. Kliniken Wiesbaden, Chefarzt: Dr. Keutner). Im i.v. Urogramm großer Nierenweichteilschatten links mit stark verzögerter und verminderter Kontrastmittelausscheidung. Rechte Niere funktionell und röntgenologisch intakt. Laborwerte: harnpflichtige Substanzen im Serum normal, Urin kulturell steril. BSG 44/96 mm n.W. Im EKG Anzeichen einer degenerativen Myokardschädigung und linksventrikuläre Extrasystolen. Bei Thoraxdurchleuchtung und -aufnahme kein Anhalt für Metastasierung. Als Nebenerkrankung bestand ein Diabetes mellitus.

Bei der Operation am 10.03.1971 wurde die linke Niere unter Mitnahme des perirenalen Fettpolsters exstirpiert. Intraperitoneal wurden keine Metastasen festgestellt.

b. Hypernephroide Nierenkarzinome

Insgesamt wurden 102 operativ entfernte hypernephroide Nierenkarzinome untersucht. 33 Tumoren entstammten dem

Untersuchungsgut des Pathologischen Instituts der Städt. Kliniken Wiesbaden vom August 1968 bis zum Juli 1971, die übrigen Fälle dem Einsendegut des Pathologischen Instituts der Universität Mainz⁺ aus den Jahren 1967 - 1971.

c. Nebennierenrindenadenome

Zur mikroskopischen Untersuchung waren 69 Paraffinblöcke von insgesamt 43 Patienten verfügbar. Die Paraffinblöcke wurden uns von Herrn Prof. Dr. Dhom (Dir. des Pathologischen Instituts der Universität Homburg/Saar)⁺ überlassen.

II. Methodik

Von allen Nierentumoren wurden 4 μ dicke Paraffinschnitte angefertigt. Färbungen: HE, Giemsa, Berliner Blau, van Gieson (Nierenadenom), HE, Berliner Blau (hypernephroide Karzinome), Berliner Blau (Nebennierenrindenadenome).

C. Ergebnisse

a. Siderophiles papilläres Nierenadenom

Makroskopischer Befund: 18 x 10 x 10 cm große Niere mit anhaftender Faser- und Fettkapsel. Die unteren Zweidrittel der Nieren sind durch einen auf dem Schnitt 10 x 8 x 8 cm

⁺Herrn Prof. Dr. H. Brädt (Dir. d. Pathologischen Instituts der Universität Mainz) und

⁺Herrn Prof. Dr. G. Dhom (Dir. d. Pathologischen Instituts der Universität Homburg/Saar)
danke ich für die wertvolle Unterstützung meiner Untersuchungen.

großen Tumor vollständig zerstört. Die Schnittfläche ist dunkelbraun bis dunkelrot gefleckt mit einigen gelben Bezirken. Teilweise erkennt man eine angedeutet zwiebelschalenartige Schichtung der braunroten bröckeligen Massen, die hier große Ähnlichkeit mit einer Thrombose aufweisen. Die Grenze des Tumors zum erhaltenen Nierenparenchym ist ziemlich scharf. Ein Einbruch in das Nierenbecken bzw. in die großen Nierenkelche ist ebenso wenig feststellbar wie ein Einwachsen des Tumors in die Nierenvene. Auch die Fett- und Faserkapsel sind makroskopisch frei von Geschwulstinfiltration.

Mikroskopischer Befund: (Abb. 1 - 2) Der Tumor ist gegenüber dem Nierenparenchym am größten Teil seiner Oberfläche durch eine breite Kapsel aus hyalinem kollagenen Bindegewebe begrenzt, das ausgedehnte Hämosiderinablagerungen aufweist. Stellenweise schließen sich im angrenzenden Nierenparenchym dichte unspezifische entzündliche lymphohistiozytäre und plasmazelluläre Zellinfiltrate an. Das Nierengewebe ist hier atrophisch. Im atrophischen Gewebe mehrere tubulusähnliche Strukturen, die teilweise noch eine flache epithelartige Auskleidung erkennen lassen und reichlich hämosiderinhaltige Zellen in der Lichtung enthalten. Im übrigen findet sich eine ausgeprägte Arteriosklerose der großen und kleinen Nierenarterien mit fibröser Verdickung der Wand. Die Nierenrinde ist im oberen Polbereich unauffällig und zeigt übliche Glomerula und mittelweite bis weite Tubuluslichtungen.

Der Nierentumor besitzt eine adenomatöse Grundstruktur mit einer kubischen Epithelauskleidung der Drüsen. Die Epithelien weisen keine nennenswerte Polymorphie auf, die Kerne sind gleichförmig rund und zeigen ein zartes Chromatingerüst. Viele Drüsenlichtungen enthalten massenhaft Erythrozyten. Zwischen den drüsenähnlichen Strukturen

liegen mäßig reichlich hyperämische Gefäße. Das Interstitium enthält in überaus hoher Zahl hämosiderinspeichernde Makrophagen. An vielen Stellen enthält das Tumorgewebe zystenähnliche, oft gefaltete Hohlräume, die von den gleichen kubischen Zellen ausgekleidet werden und in die mit kubischem Epithelbelag papillären Formationen der Wand hineinreichen. Epithelien und Makrophagen des Interstitiums enthalten in reichlicher Menge Hämosiderin. Schließlich finden sich große Blutungsbezirke, die von Bindegewebe mit hämosiderinbeladenen Makrophagen zur Umgebung hin begrenzt werden. Nach Berliner Blau-Färbung bestätigt sich das Bild einer hochgradigen Hämosiderinspeicherung, die an vielen Stellen so exzessiv ist, daß die Zellstruktur nur noch mit Schwierigkeiten oder gar nicht mehr beurteilt werden kann.

Eine Durchbrechung der kollagenen Faserkapsel bzw. der Zystenwände durch Epithelien mit Infiltration des umgebenden Nierenparenchyms ist nicht festzustellen. Bei den eingangs der mikroskopischen Beschreibung erwähnten hämosiderinhaltigen Strukturen im atrophischen Nierenparenchym der Tumorumgebung handelt es sich vom Zellbild her sehr wahrscheinlich um Tubuli der Restniere mit Hämosiderinspeicherung.

Klinischer Verlauf: Eine Rückfrage beim behandelnden Hausarzt 1 Jahr nach der Operation ergab, daß die Patientin beschwerdefrei war. Ein Rezidiv war bis zu diesem Zeitpunkt nicht aufgetreten.

b. Hypernephroide Nierenkarzinome

Von den 102 hypernephroiden Nierenkarzinomen enthielten 20 (= 19,6 %) Hämosiderin in den Tumorzellen, während 82 (= 80,4 %) keine epithelialen Hämosiderinablagerungen aufwiesen.

In der Regel war das in den Epithelien abgelagerte Hämosiderin in der unmittelbaren Umgebung von Blutungen am stärksten nachweisbar (Abb. 3), wobei sich häufig die Hämosiderose auf die innerste, unmittelbar an die Blutung angrenzende Tumorzellschicht beschränkte. Gewöhnlich enthielten die Tumorzellen wenig bis mäßig reichlich fein- bis mittelgrobkörnige Hämosiderinablagerungen. Das Ausmaß der Hämosiderose in den Tubulusepithelien normaler Nieren bei schweren traumatischen hämolytischen Anämien wurde niemals erreicht.

Gelegentlich fand sich das Hämosiderin jedoch nicht nur in den Tumorzellen der unmittelbaren Blutungsumgebung, sondern auch unabhängig davon herdförmig in anderen Teilen der Geschwulst (Abb. 4). Dieser Typ der Hämosiderose war jedoch weit seltener anzutreffen als der erstgenannte.

Neben der körnigen Hämosiderinablagerung trat gelegentlich eine diffuse hellblaue Färbung des Zytoplasmas der Tumorzellen zutage. Schließlich zeigten in nahezu allen Fällen die Makrophagen des Interstitiums in der Umgebung von Blutungen eine mehr oder weniger schwere, stellenweise sehr deutlich ausgeprägte Siderose.

c. Nebennierenrindenadenome

In keinem der untersuchten Schnittpräparate ließ sich eine Hämosiderose nachweisen. In der Regel enthielten die Adenome keine Blutungen. Ausnahmsweise fanden sich kleine Erythrozyten-Extravasate, in deren Umgebung jedoch im Gegensatz zu den hypernephroiden Nierenkarzinomen kein Hämosiderin innerhalb der Epithelien angetroffen wurde.

D. Besprechung der Ergebnisse

Eine Hämosiderose der Tubulusepithelien kann unter zwei Voraussetzungen auftreten: Einmal kommt die Hämosiderose dadurch zustande, daß eine generalisierte Eisenstoffwechselstörung mit exzessiver Resorption von Eisen (primäre Hämochromatose) oder eine Eisenverwertungsstörung besteht (sekundäre Hämochromatose bei sideroachrestischer Anämie. Zum anderen kann sich eine Hämosiderose entwickeln, wenn ein pathologisch gesteigerter Erythrozytenzerfall vorliegt (z. B. bei traumatischer hämolytischer Anämie oder bei paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie).

Diese beiden Mechanismen zeigen zugleich an, auf welchen Wegen das für die Hämosiderin-Synthese erforderliche Eisen in die Tubulusepithelien gelangt. Der erste Weg besteht darin, daß das Eisen den Tubulusepithelien über die intertubulären Kapillaren zugeführt wird, während der zweite Mechanismus in der Rückresorption des mit dem Harn ausgeschiedenen Hämoglobineisens durch die Tubulusepithelien zu suchen ist. Von diesen beiden Mechanismen hat der zweite zweifellos die größere Bedeutung, zumal auch bei der primären Hämochromatose ein erhöhter Serumeisenspiegel besteht, der zu vermehrter Eisenkonzentration im Primärharn führt. Auch aus elektronenmikroskopischen Untersuchungen (Hutt et al. 1961) kann geschlossen werden, daß der Übertritt von Hämoglobin oder Ferritin von den Kapillaren in die Tubulusepithelien quantitativ hinter der Resorption der gleichen Substanzen aus dem Tubulusinhalt zurücktritt.

Da normale Tubulusepithelien somit unbestritten die Fähigkeit zur Hämosiderinbildung und -speicherung aufweisen, entspricht die Hämosiderinspeicherung in Tumorepithelien,

die ihrer Herkunft nach den Tubulusepithelien an die Seite zu stellen sind, den Erwartungen. Die bereits bekannte (Largiadër 1958) Hämosiderose von Zellen der Nierenrindenadenome bildet somit ein weiteres Glied in der Beweiskette für die Herkunft dieser Tumorzellen. Wie der von uns beschriebene Fall zeigt, kann sie exzessives Ausmaß annehmen, wenn innerhalb des Tumors ausgedehnte Blutungen auftreten. Das Nebeneinander von Blutungen und hämosiderinspeichernden Tumorepithelien demonstriert zugleich den Entstehungsmechanismus der Hämosiderose, der durchaus demjenigen bei traumatischen hämolytischen Anämien vergleichbar ist. Wenn die Hämosiderose wie in dem vorliegenden Falle das pathologisch-anatomische Bild makroskopisch und mikroskopisch beherrscht, so sollte diese Eigenschaft der Geschwulst in der Nomenklatur berücksichtigt werden. Die Bezeichnung "siderophile Adenome" erscheint für diese Tumoren angemessen.

Die vergleichenden Untersuchungen über die Hämosiderose der Epithelien in hypernephroiden Karzinomen und in Nebennierenrindenadenomen ergab ein eindeutig unterschiedliches Verhalten. Während die hypernephroiden Karzinome in rund 20 % der Fälle eine Hämosiderose nicht nur der interstitiellen Makrophagen, sondern auch der Tumorepithelien aufwiesen, war in keinem der Nebennierenrindenadenome eine Hämosiderose vorhanden. Dieser Befund erfährt lediglich dadurch eine Einschränkung, daß die Nebennierenrindenadenome in der Regel keine Blutungen aufwiesen, während die hypernephroiden Karzinome fast ausnahmslos mehr oder weniger ausgedehnte hämorrhagische Zonen enthielten. Damit war eine der wesentlichen Voraussetzungen für die Entstehung der Hämosiderose in den Tumorepithelien der hypernephroiden Karzinome nicht gegeben. Das Fehlen einer Hämosiderinspeicherung der Epithelien der Nebennierenrindenadenome in der Umgebung kleiner Blutungen einerseits und das Auf-

treten einer Hämosiderose in Epithelgruppen der hypernephroiden Nierenkarzinome außerhalb der Blutungsbezirke andererseits deutet jedoch auf ein unterschiedliches biologisches Verhalten der Epithelien dieser beiden Geschwulstformen hin. Damit stützen die unterschiedlichen Befunde an den Tumorepithelien der Niere und der Nebenniere die inzwischen nahezu allgemein gültige, auch durch elektronenmikroskopische Untersuchungen (Oberlind et al. 1959, Seljelid und Ericsson 1965) gestützte Ansicht, daß hypernephroide Nierenkarzinome aus dem gleichen Blastem wie die Tubuli der gesunden Niere hervorgeht. Gegen die ursprünglich von Grawitz (1883) aufgestellte Hypothese, hypernephroide Karzinome seien Abkömmlinge versprengter Nebennierenrindenkeime, sprechen neben den elektronenmikroskopischen Befunden und dem Ergebnis der vorliegenden Untersuchung u. a. auch die inzwischen vielfach bestätigten Fälle von Polyglobulie bei hypernephroiden Nierenkarzinomen (Literatur bei Remmele 1968), als deren Ursache eine gesteigerte Erythropoietin-Bildung nachgewiesen werden konnte, die nach den heutigen Vorstellungen in der gesunden Niere innerhalb der Tubulusepithelien erfolgt.

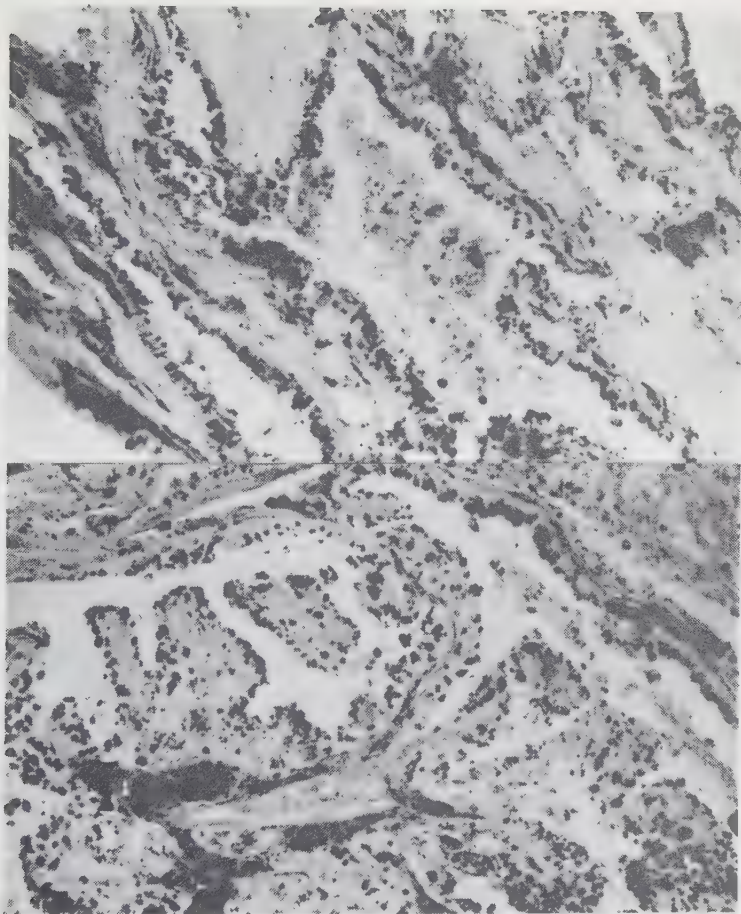


Abb. 1: Siderophiles papilläres Nierenrindenadenom.

Starke Siderose der Tumorepithelien und der
Makrophagen des Interstitiums.

a) und b) Formol, Paraffin, Berlinerblau. 140 x.

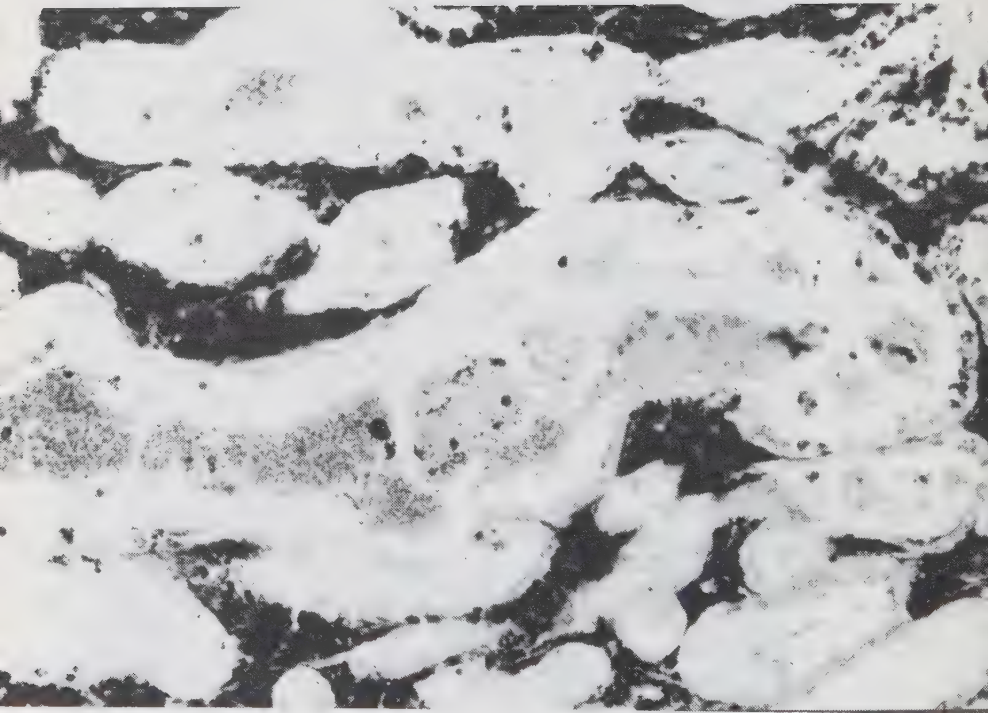
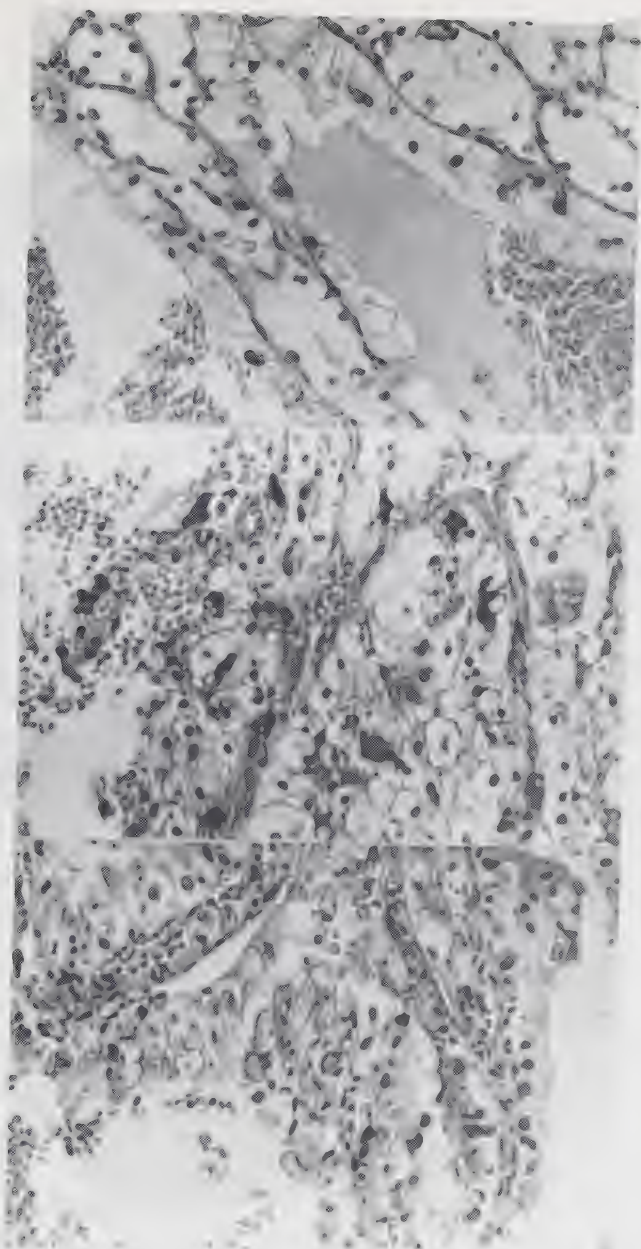


Abb. 2: Siderophiles papilläres Nierenrindenadenom.

Starke Siderose der Makrophagen des Interstitiums,
keine bzw. nur geringe Siderose der Tumorepithelien.

Formol, Paraffin, Berlinerblau. 140 x.



Legenden zu Abb. 3: b. w.

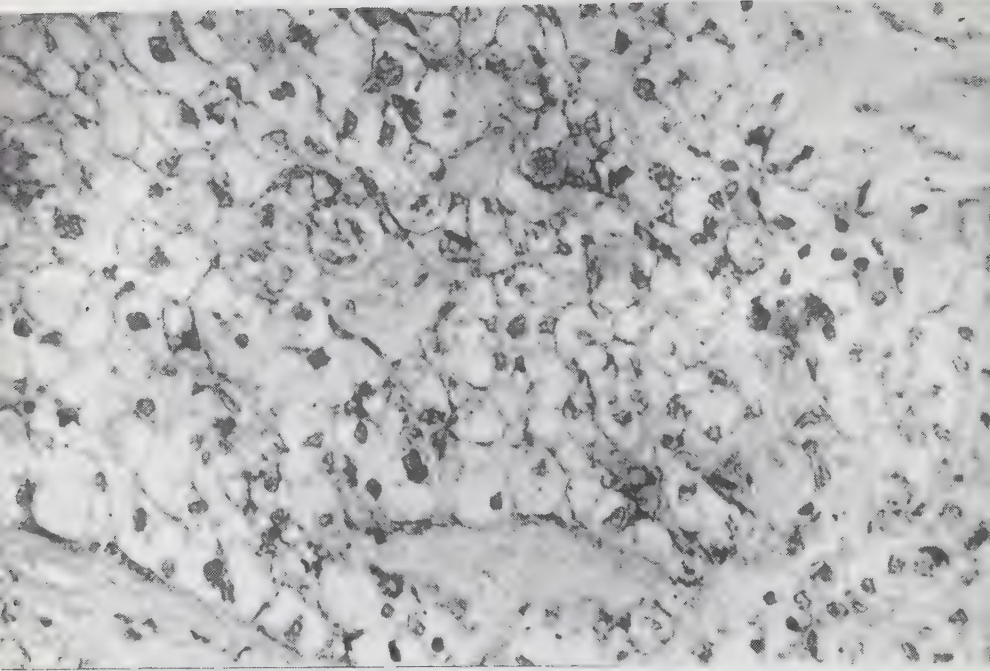


Abb. 4: Hypernephroides Nierenkarzinom.

Siderose der Tumorepithelien ohne nachweisbare Blutung in der Nachbarschaft.

Formol, Paraffin, Berlinerblau. 350 x.

F. Zusammenfassung

1. Es wird über den Nierentumor einer 69jährigen Frau berichtet, der sich histologisch als zystopapilläres Nierenrindenadenom mit exzessiver Hämosiderinspeicherung erwies. Es wird vorgeschlagen, derartige Geschwülste als "siderophile Adenome" zu bezeichnen.
2. In vergleichenden histologischen Untersuchungen an 102 hypernephroiden Nierenkarzinomen und 43 Nebennierenrindenadenomen ergab sich, daß 19,6 % der hypernephroiden Karzinome eine Hämosiderose der Tumorepithelien aufwiesen, während keines der Nebennierenrindenadenome Hämosiderin enthielt.
3. Das Ergebnis dieser Untersuchungen wird als eine Bestätigung der heute gültigen Ansichten über die Histogenese der hypernephroiden Nierenkarzinome aus dem metanephrogenen Gewebe gewertet.

L i t e r a t u r

1. HUTT, M. P., REGER, J. F. and H. B. NEUSTEIN:
Renal pathology in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.
An electron microscopic illustration of the formation
and disposition of ferritin in the nephron.
Amer. J. Med. 31: 736 - 747 (1961).
2. LARBIADÈR, F.:
Morphologie, Histogenese und Klassifikation der Nieren-
tumoren.
Urologia Internat. 6: 273 - 367 (1958).
3. OBERLING, Ch., RIVIÈRE, M. et F. HAGUENAU:
Ultrastructure des épithéliomas à cellules claires du
rein (Hypernéphromes ou tumeurs de Grawitz) et son im-
plication pour l'histogénèse de ces tumeurs.
Bull. Cancer 46: 356 (1959).
Zit. nach: H. ZOLLINGER:
Niere und ableitende Harnwege.
In: Doerr/Uehlinger: Spezielle pathologische Anatomie.
Bd. III, Seite 697.
SPRINGER: Berlin - Heidelberg - New York 1966.
4. REMMELE, W.: Erythropoietin
Verhandlungen Dtsch. Ges. Inn. Med. 74: 80 - 95 (1968).
5. REMMELE, W. and A. HINRICHS:
Renal siderosis. Morphology, etiology, pathogenesis
and differential diagnosis (with special reference to
traumatic hemolytic anemia).
Current topics in pathology 51: 97 - 144 (1970).
6. SELJELID, R. and J. L. E. ERICSSON:
Electron microscopic observations on specializations
of the cell surface in renal clear cell carcinoma.
Lab. Invest. 14: 435 - 447 (1965).

Herrn Professor Dr. W. REMMELE (Direktor des Pathologischen Instituts der Kliniken der Landeshauptstadt Wiesbaden) danke ich für die Überlassung des Themas und für seine Unterstützung bei der Durchsicht des Manuskriptes und Herstellung der Mikrophotogramme.

Bei der Herstellung der histologischen Schnittpräparate wurde ich in dankenswerter Weise von der medizinisch-technischen Assistentin des Instituts, Frl. G. FRIES, unterstützt.

Schließlich möchte ich auch an dieser Stelle nochmals Herrn Professor Dr. BREDT und Herrn Professor Dr. DHOM dafür danken, daß sie meine Untersuchungen durch die Überlassung weiterer Tumorpräparate ermöglicht haben.

Lebenslauf

Am 7.8.1940 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Sia Abtahi und dessen Ehefrau Fariedeh Abtahi, geb. Edalatmand in Teheran/Iran geboren. Vom 6. Lebensjahr an besuchte ich 6 Jahre die Volksschule ADAB in Teheran, nach Abschluß der Volksschule weitere 6 Jahre das Naturwissenschaftliche Gymnasium NASSER-KHOSSROW in Teheran. Im Juni 1958 bestand ich an der gleichen Schule das Abitur.

Im Sommer-Semester 1959 begann ich mein Medizinstudium an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. Zu Ende des Sommer-Semesters 1960 bestand ich das Vorphysikum und zu Ende des Sommer-Semesters 1962 das Physikum, jeweils mit dem Gesamturteil g u t. Nach dem 6. klinischen Semester wechselte ich an die Universität Düsseldorf und bestand dort nach weiteren zwei klinischen Semestern am 27. Juli 1967 das Staatsexamen mit dem Gesamtergebnis b e f r i e d i g e n d.

Während der 2jährigen Medizinalassistentenzeit war ich vom 7.9.67 bis 29.2.68 an der Chirurgischen Abteilung des Rheiderland-Krankenhauses in Weener/Ems, vom 1.3.68 bis 31.12.68 an der Chirurgisch-Gynäkologischen Abteilung und vom 1.1.69 bis 31.3.69 an der HNO-Abteilung des St. Elisabeth-Krankenhauses in Gerolstein/Eifel und vom 1.4.69 bis 30.9.69 an der Inneren Abteilung des St. Werner Krankenhauses in Oberwesel/Rhein tätig.

Vom 6.10.69 - nach der Approbation - war ich bis zum 30.9.71 am Pathologischen Institut der Städtischen Kliniken in Wiesbaden tätig. Seit dem 1.1.72 arbeite ich an der Neurologischen Abteilung des Knappschafts-Krankenhauses in Bottrop als Assistenzarzt.

Mein Berufsziel ist eine Neurochirurgische Fachausbildung.

